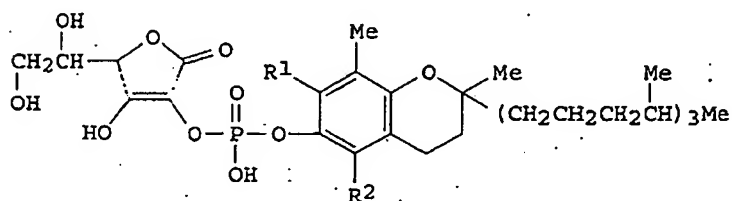


L8 ANSWER 18 OF 29 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS  
 AN 1989:445280 CAPLUS  
 DN 111:45280  
 TI Tocopheryl ascorbyl phosphates as antioxidants for pharmaceuticals, cosmetics, and foods  
 IN Senoo, Keiko; Ogata, Kazumi; Yoshida, Kenichi; Uehara, Keiichi; Tomita, Kenichi  
 PA Shiseido Co., Ltd., Japan; Senju Pharmaceutical Co., Ltd.  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 63139972	A2	19880611	JP 1986-287293	19861202
GI	JP 07081138	B4	19950830		



AB The antioxidants consist of tocopheryl ascorbyl phosphate diesters (I; R1 and R2 = Me and Me; H and Me; Me and H; H and H, resp.) or their salts. An emulsion was prepd. consisting of stearic acid 2.5, cetyl alc. 1.5, vaseline 5.0, liq. paraffin 10.0, polyoxyethylene monooleate 2.0, polyethylene glycol 3.0, triethanolamine 1.0, ascorbic acid 5.0, I 0.1, water to 100% by wt. plus a flavor q.s., and a preservative q.s.

L8 ANSWER 19 OF 29 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS  
 AN 1989:199208 CAPLUS  
 DN 110:199208  
 TI Hair preparations containing ascorbyl tocopheryl phosphate derivatives for dandruff control  
 IN Takasu, Emiko; Ogata, Kazumi; Sato, Etsuhisa  
 PA Shiseido Co., Ltd., Japan; Senju Pharmaceutical Co., Ltd.  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 11 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 63139114	A2	19880610	JP 1986-287292	19861202
	JP 06078214	B4	19941005		
	US 5053222	A	19911001	US 1989-362543	19890607
	CA 1336688	A1	19950815	CA 1989-602187	19890608
PRAI	JP 1986-287292		19861202		
OS	MARPAT 110:199208				
GI					

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 昭63-139972

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月11日

C 09 K 15/32  
15/08

C-2115-4H  
2115-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗酸化剤

⑮ 特 願 昭61-287293

⑯ 出 願 昭61(1986)12月2日

⑰ 発明者 妹 尾 良 子 東京都千代田区四番町8-208  
⑱ 発明者 緒 方 一 美 大阪府豊中市上新田4丁目8番 B-701号  
⑲ 発明者 吉 田 研 一 兵庫県伊丹市北本町2丁目2番地  
⑳ 発明者 植 原 計 一 神奈川県横浜市旭区柏町33-2  
㉑ 発明者 富 田 健 一 東京都北区岩淵町15-9  
㉒ 出 願 人 株 式 会 社 質 生 堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
㉓ 出 願 人 千 寿 製 菓 株 式 会 社 大阪府大阪市東区平野町3丁目5番地の1

明 細 書

1. 発明の名称

抗酸化剤

2. 特許請求の範囲

トコフェロールとアスコルビン酸のリン酸ジエステルまたはその塩からなる抗酸化剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規にして、かつ安全なる抗酸化剤、さらに詳しくはトコフェロールとアスコルビン酸のリン酸ジエステルおよび/またはその塩を有効成分とする化粧品、医薬品、食品用等の抗酸化剤に関する。

〔従来の技術〕

酸化劣化を受けやすい基材を含む化粧品、医薬品、食品等は空気との接触により酸化が進行し、品質が著しく低下する。このため、その酸化劣化防止の目的で抗酸化剤が用いられる。

従来使用されている抗酸化剤には、アチルヒド

ロキシトルエン(BHT)、アチルヒドロキシアニソール(BHA)等の合成抗酸化剤、またはDL-α-トコフェロール等の天然抗酸化剤がある。

しかし、BHTやBHAなどの合成抗酸化剤は抗酸化効果の点では比較的優れているが、安全性の点で懸念され、これらの使用に対しては再検討が加えられている。

また、天然の抗酸化剤、特にトコフェロールは安全性については評価されているが、効力がやや劣る欠点があり、さらにその供給源や基剤への溶解性などに問題がある。

とくに水系の製品等に使用した場合に、満足な抗酸化効果の得られる抗酸化剤は知られていないのが現状である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

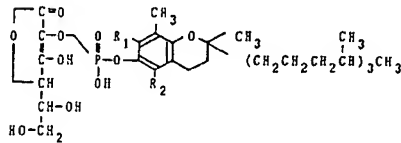
本発明者らは、上記事情に鑑み、鋭意検討した結果、トコフェロールとアスコルビン酸のリン酸ジエステルまたはその塩が強い抗酸化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

〔問題点を解決するための手段〕

すなわち、本発明は、トコフェロールとアスコルビン酸のリン酸ジエステル（以下リン酸ジエステルと略す）またはその塩からなる抗酸化剤である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明のリン酸ジエステルはリン酸の三個の水酸基のうち二個がそれぞれトコフェロールおよびアスコルビン酸の各一個の水酸基でエステル化された構造を有し、次の式〔1〕で示される。



式〔1〕

式〔1〕中、 $R_1$ 、 $R_2$ は $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロールの各々により次のようである。

	$R_1$	$R_2$
$\alpha$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
$\beta$	H	$\text{CH}_3$
$\gamma$	$\text{CH}_3$	H
$\delta$	H	H

本発明のリン酸ジエステルは、たとえば次のような方法で製造される。すなわちトコフェロールにハロリン酸エステル化剤を作用させる。反応はベンゼンのような非反応性溶媒中で脱酸剤の存在下に容易に進行する。かくして得られる生成物を5位および6位の水酸基が保護基で保護されたアスコルビン酸と反応させる。反応は、脱酸剤の存在下にテトラヒドロフランのような溶媒中で進行する。ついで、反応生成物から保護基を脱離する。

かくして本発明のリン酸ジエステルが得られる。

本発明のリン酸ジエステルは遊離酸としても塩の形としても用いることができる。その塩としては、たとえば、有機アミン塩や無機塩等がある。有機アミン塩としては、例示すればアミノメチル

アロパノール塩、アミノヒドロキシメチルアロパノール塩、アミノメチルアロパノール塩、イソアロパノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、ジイソアロパノールアミン塩などがあり、無機塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などがある。そのうちたとえば、ナトリウム塩、カリウム塩は水に対してよく溶けるが、たとえば、カルシウム塩は不溶である。したがって、目的に応じて塩の種類を選択することができる。遊離酸をアルカリ塩とするにはアルカリ性物質で中和するのが一般に好ましい。

リン酸ジエステルおよびその塩はそのまま、あるいは水、アルコールまたはアルコール水溶液に溶解することによって、水中にも油中にも自由に溶解させることが可能であり、トコフェロールなどに比較して応用範囲が広い。

本発明のリン酸ジエステルおよびその塩の配合

量は化粧品、医薬品、食品またはその原料に対して0.001-5重量％、好ましくは0.005-0.2重量％である。

本発明の抗酸化剤は基剤として、たとえば不飽和結合を有する油、グリセリンやグリセリン誘導体たとえばポリグリセリン、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリンアルキルエーテル等、オキシアルキレン鎖を有する物質たとえばポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等に対して、あるいはこれらが水系または油系を問わず配合されている各種の化粧品、医薬品、食品等に対して効果を発揮する。とくに極性物質や水系の製品に対しては厚くべき効果を発揮する。また、他の抗酸化剤、例えばトコフェロールや有機酸、あるいはBHT、BHA等と併用することにより一層の効果を期待できる。

〔発明の効果〕

本発明の抗酸化剤は、つぎのような利点を持つ

ている。

- (1) 製品のpHが下がるのを抑える。
- (2) 製品からのホルマリン等の発生を抑える。
- (3) 製品において悪化を抑える。

〔実施例〕

つぎに、製造例および実施例によって、本発明をさらに詳細に説明する。本発明は、これによって限定されるものではない。

製造例1

L-アスコルビン酸、DL-α-トコフェロールリン酸エステルカリウム

オキシ三塩化リン8.12gをベンゼン50mlに溶かして置き、これにDL-α-トコフェロール8.6g(0.02モル)およびビリジンを0.5gをベンゼン50mlに溶かした混液を攪拌下に滴下する。滴下終了後、なお3時間かきまぜ、析出した塩酸ビリジンを濾別し、濾液を減圧下で濃縮する。この残渣油状物をベンゼン30mlを加えて置く。

一方、L-アスコルビン酸をアセトン化した5,6-インプロピリデンアスコルビン酸5.2g(0.024モル)

およびビリジン3.2gをナトリウムヒドロフル

120mlに溶かして、攪拌下に上記ベンゼン溶液を滴下する。滴下終了後、約1時間攪拌を続け、析出した塩酸ビリジンを濾別し、濾液を減圧下で濃縮を留去させる。得られた油状物をエチルアルコール30mlに溶かし、これに1規定の塩酸150mlを加えて約20分間加熱還流させた後、冷却させ、これを酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去させる。残渣として粗製の遊離酸を得る。

この粗製遊離酸をエチルアルコール約100mlに溶かし、これに水酸化カリウムのエチルアルコール溶液を徐々に溶液のpHが中性になるまで滴下させると、かすかに褐色を帯びた白色結晶を析出する。これを濾取し、水-エチルアルコール-アセトンから再結晶させる。白色粉末結晶7.5gを得る。融点：210°付近から徐々に炭化し始める。

紫外線吸収スペクトル(UV)：257nm付近に極大吸収を示す(水中)。

シリカゲル薄層クロマトグラフィー；

Rf = 0.81(エチルアルコール10、アセトン4、水1の比)

元素分析値：C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>O<sub>10</sub>PK<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして、

計算値 C:55.09% H:7.53%

実測値 C:55.32% H:7.65%

製造例2

L-アスコルビン酸、DL-α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム

製造例1で得たL-アスコルビン酸、DL-α-トコフェロールリン酸エステルカリウム塩5gを水30mlに溶かし、塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去するとL-アスコルビン酸、DL-α-トコフェロールリン酸エステルの遊離(UV285nm極大吸収、水中)を得る。これをエチルアルコールに溶かし、これに30%水酸化ナトリウム液を徐々に溶液が中性になるまで加えると白色結晶を得る。これを濾取し、エチルアルコールで洗って乾燥させる。約4gを得る。

元素分析値：C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>O<sub>10</sub>PN a<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして、

計算値 C:57.52% H:7.86%

実測値 C:57.85% H:7.98%

実施例1

本発明例として、トリエチレングリコール(半井化学製)の50%水溶液10g中に製造例2で得たリン酸ジエステルナトリウム塩を2mg添加して溶解する。このものを50°C恒温槽中で3日または6日保存後、比色法によりホルマリン量を測定した。

対照例1として抗酸化剤無添加のトリエチレングリコール、対照例2として上記本発明例と同量のアスコルビン酸を添加したトリエチレングリコール、対照例3として同じく本発明例と同量のミックストコフェロールを添加したトリエチレングリコールを用いて同様の試験を行なった。

(以下省略)

特開昭63-139972(4)

結果を表-1に示す。

表-1

		調整直後	3日後	6日後
対照例1	—	0.1	4.7	65.8
対照例2	アスコルビン酸	0.1	39.6	111.7
対照例3	ミックストコフェロール	0.1	19.7	87.3
本発明例	リン酸ジエステル ナトリウム塩	0.1	1.7	15.5

表-1から明らかなごとく、リン酸ジエステルナトリウム塩はアスコルビン酸またはトコフェロール

単独の場合に比較して顕著な抗酸化能を有している。

実験例2

実験例1の本発明例および対照例1、2、3における6日後の試料についてにおいの判定を行った。

判定は専門パネラー3名による。

結果を表-2に示す。

(以下 空白)

表-2

	抗酸化剤	におい判定
対照例1	—	×
対照例2	アスコルビン酸	×
対照例3	ミックストコフェロール	×
本発明例	リン酸ジエステル ナトリウム塩	○

○・・・酸敗臭なし

×・・・酸敗臭強い

実験例3

リン脂質(卵レシチン)エタノール混合ミセルに対する $Fe^{2+}$ ・アスコルビン酸の酸化時における製造例2で得たリン酸ジエステルナトリウム塩の抗酸化作用について検討した。

卵レシチン約78mgをエタノール2mlに溶かし、水冷・超音波(50W)の下で、5mM HEPES緩衝液(pH7.2)を徐々に加えて懸濁して、全量を100mlとした。この液1,000 $\mu$ lに $2.6 \times 10^{-4}$ Mリン酸ジエステルナトリウム塩水溶液200 $\mu$ lを加え、更にこれに $5.0 \times 10^{-5}$ Mアスコルビン酸ナトリウム水溶液50 $\mu$ l及び $2.5 \times 10^{-6}$ M硫酸第一鉄水溶液50 $\mu$ lを加えて、25℃水浴中で15分間酸化を行った。反応後、直ちに0.1%ヒドロキノン・エタノール溶液50 $\mu$ lを加えて反応を停止させた。これに20%(W/V)トリクロル酢酸を200 $\mu$ l、0.35%チオバルビツール酸(メルク社製)50%(V/V)酢酸水溶液2,000 $\mu$ lを加えて、15分間100℃で過熱冷却下加熱した。冷却後、分光光度計にて450~600nmの吸光度を測定した。曲線の約530~540nm付近の吸収の

特開昭63-139972 (6)

増加を求めた。該試験を加えない空試験との比較から阻害率を求めた。  
結果を表-3に示す。

表-3

抗酸化剤	阻害率(%)
リン酸ジエステルナトリウム塩 ( $4.0 \times 10^{-5} M$ )	99.1

このように、リン酸ジエステルナトリウム塩は  
 $4.0 \times 10^{-5} M$ において、ほぼ完全に酸化を抑制した。  
つぎに、本発明の抗酸化剤を用いた化粧品、食  
品、医薬品の製剤例を示す。当然のことながら、  
本発明は、これらに限定されるものではない。

製剤例1 乳液

ステアリン酸	2.5重量%
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	

モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
アスコルビン酸	5.0
リン酸ジエステルNa塩	0.1
精製水	残余
香料	適量
防腐剤	適量

(製法)

精製水にポリエチレングリコール1500とトリエ  
タノールアミンおよびアスコルビン酸およびリン  
酸ジエステルNa塩を加え加熱溶解して70°Cに保  
つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70°C  
に保つ(油相)。水相に油相を加え予乳化を行  
ないホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくか  
き混ぜながら30°Cまで冷却する。

製剤例2 健康ドリンク

果糖ぶどう糖液	17.9重量%
蜂蜜	0.1
クエン酸	82mg%

DL-リンゴ酸	41mg%
L-アスパラギン酸	20mg%
L-アルギニン	20mg%
ニコチン酸アミド	10mg%
グルタミン酸ナトリウム	1mg%
チアミンNDS	0.17mg%
リボフラビン	0.25mg%
ビロドキシン塩酸塩	0.5mg%
L-アスコルビン酸	50mg%
リン酸ジエステルNa塩	0.1重量%
精製水	残余
香料	適量

製剤例3 軟膏剤

γ-オリザノール	1.0重量%
リン酸ジエステルNa塩	0.1
親水性軟膏	残余

(製法)

γ-オリザノールとリン酸ジエステルを少量の  
親水性軟膏と十分に混ぜあわせて後、残余の親水  
性軟膏を徐々に加えて全量(100%)とし、全質

均等として製する。

ただし、親水性軟膏基剤の処方は次に示す通り  
である。

一親水性軟膏基剤一

セタノール	8.0重量%
ポリオキシエチレン(30モル)	
セチルエーテル	2.0
グリセリルモノステアレート (自己乳化型)	10.0
流動パラフィン	10.0
白色ワセリン	5.0
メチルパラベン	0.1
ブチルパラベン	0.1
プロピレングリコール	10.0
精製水	残余

特許出願人 株式会社 資生堂

特許出願人 千寿製薬株式会社

特開昭63-139972(6)

手続補正書(自発)

昭和62年2月2日

特許庁長官 黒田明雄殿

1. 事件の表示  
昭和61年特許願第287293号
2. 発明の名称  
抗酸化剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
名称 (195)株式会社 資生堂  
代表者 大野良雄
4. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄

5. 補正の内容

- (1) 明細書第9頁第13行目「逆効」とあるを、「逆腐蝕」と補正します。
- (2) 明細書第16頁第14行目「C 保つ」とあるを、「C に保つ」と補正します。

以上



手続補正書(自発)

昭和62年6月25日

特許庁長官 小川邦夫殿

1. 事件の表示  
昭和61年特許願第287293号
2. 発明の名称  
抗酸化剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
名称 (195)株式会社 資生堂  
代表者 大野良雄
4. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄
5. 補正の内容  
明細書第2頁第3行「DL-α-」を削除する。

特許庁

